



Linee guida AIOM

TUMORI dell'UROTELIO

edizione 2017

Coordinatore: S. Bracarda; **Segretario Scientifico:** M. Rizzo

Estensori (2017): C. Caserta, G.L. Ceresoli, R. Colombo, A. Hamzaj, L. Mangone, F. Marrocolo, I. Menchi, F. Morelli, A. Necchi, C. Patriarca, F. Pierconti, G. Sanguineti, A. Volpe

Revisori: F. Calabrò, R. Hurle, V. Lorusso, M. Orsatti, P. Serretta.

Sergio Bracarda

*Consigliere Nazionale AIOM
Direttore Dipartimento Oncologico.
Az. USL Toscana Sudest. Arezzo*





Le Linee Guida AIOM



- **Che cos'è una Linea Guida?** Un insieme di norme e comportamenti che dovrebbero elevare lo standard clinico medio, “suggerendo” comportamenti clinici e diagnostici adeguati.
- **Dal Decreto Balduzzi in poi**, tuttavia, il rispetto di quanto contenuto in una LG ha assunto un ruolo anche più importante, a tutela non solo del paziente ma anche dell'operatore sanitario.
- ... aspetto ribadito, anche di recente, nella **normativa che regola le Società Scientifiche**
- Le **LG AIOM**, tra le poche in Europa ad essere supportate da **Metodologia adeguata** e “**Stesura**” **Multidisciplinare**, sono, riconosciute, all'unanimità, come “**le Linee Guida dell'Oncologia Italiana**”.



Le Linee Guida AIOM



Obiettivi delle LG AIOM:

- **Standardizzare “la pratica clinica” sulla base dell’evidenza, per essere insieme “strumento” di formazione e di aggiornamento**
- Favorire una visione **multidisciplinare** delle strategie di cura (uniformità & condivisione)
- Garantire al paziente la possibilità di accedere alla **“miglior cura”** sull’intero territorio nazionale
- Rendere disponibili LG, elaborate con metodologie validate, per **Istituzioni Nazionali e Regionali, Organismi Regolatori e “Payers”**

Linee Guida  Tumori Urotelio
edizione 2017...

Epidemiologia

Diagnosi

Terapia

✧ pTa-T1

✧ cT3-T4 N0M0

✧ M+

Courtesy by Mimma Rizzo !

Epidemiologia

Diagnosi

Terapia

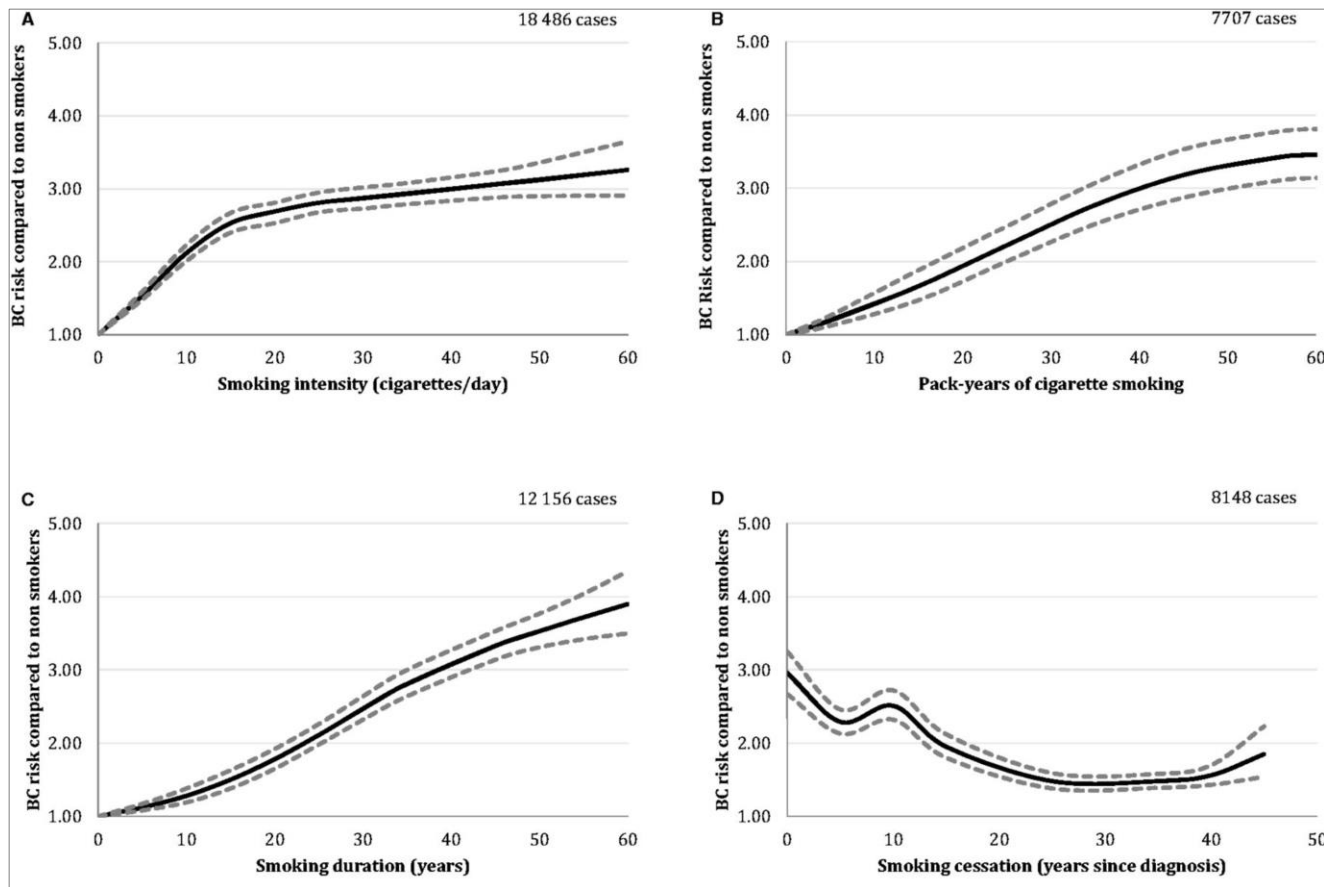
- ✧ pTa-T1
- ✧ cT3-T4 N0M0
- ✧ M+

Fumo di sigaretta

Citologia urinaria

Approccio

- ✧ Instillazione
- ✧ Trimodale
- ✧ CT 2° linea



Linee Guida **Aiom** Tumori Urotelio – edizione 2017

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Nella popolazione generale la cessazione del fumo dovrebbe essere presa in considerazione come forma di prevenzione primaria.	Positiva forte

Epidemiologia

Diagnosi

Terapia

- ✧ pTa-T1
- ✧ cT3-T4 N0M0
- ✧ M+

Fattori di rischio

Citologia urinaria

Approccio

- ✧ Instillazione
- ✧ Trimodale
- ✧ CT 2° linea

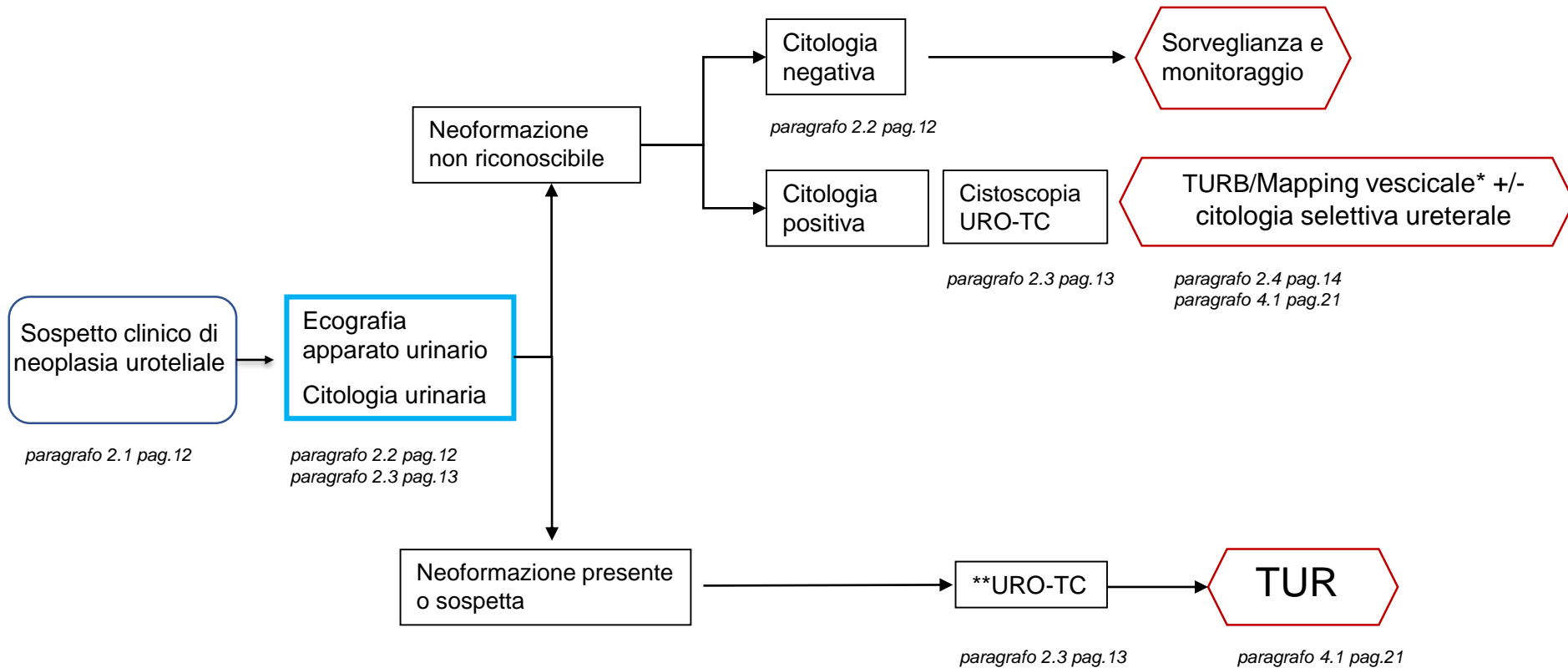
Linee Guida Tumori Urotelio – edizione 2017

Tabella 2. Sistema di allestimento e refertazione suggerito per la citologia urinaria

	Urine Spontanee	Urine strumentali
Raccolta	Fissativo su base alcoolica	/
Allestimento	Convenzionale/Strato sottile	Convenzionale/Strato sottile
Numero Campioni	3	/
Volume ottimale	30 ml	/
Adeguatezza	/	N° cellule uroteliali x10HpF*

- 20 cellule uroteliali ben preservate in 10 HpF (Thin Prep) “campione ottimale”;
- 10-20 cellule uroteliali ben preservate in 10 HpF (Thin Prep) “campione soddisfacente ma limitato per bassa cellularità”;
- <10 cellule uroteliali ben preservate (Thin Prep) “campione non diagnostico”

FIGURA 1. FLUSSO DIAGNOSTICO



* PDD (resezione endoscopica con induttori di fluorescenza), preferibile se disponibile;

** da effettuarsi o meno, in relazione alla presumibile categoria di rischio clinico.

Epidemiologia

Diagnosi

Terapia

- ✧ pTa-T1
- ✧ cT3-T4 N0M0
- ✧ M+

Fattori di rischio

Citologia urinaria

Approccio

- ✧ Instillazione
- ✧ Trimodale
- ✧ CT 2° linea

Malattia Non Muscolo Infiltrante

Categorie prognostiche: fra la vecchia e la nuova classificazione...

4.5	Terapie endovesicali adiuvanti.....	20
4.5.1	Neoplasie vescicali a basso grado, basso tasso di recidiva (neoplasia primitiva, solitaria, Ta, < 3 cm, assenza di CIS)	21
4.5.2	Neoplasie vescicali a basso grado, alto tasso di recidiva (neoplasia recidiva, plurifocale, >3 cm, assenza di CIS).....	21
4.5.3	Neoplasie vescicali ad alto grado, alto tasso di recidive ma limitato tasso di progressione (neoplasie alto grado primitive, singole, < 5 cm di diametro in assenza di CIS e invasione linfovaskolare).....	22
4.5.4	Neoplasie vescicali ad alto grado, alto tasso di recidive e elevato tasso di progressione (neoplasie alto grado recidive in presenza di CIS associato, presenza di invasione linfovaskolare e positività dell'uretra prostatica).....	23

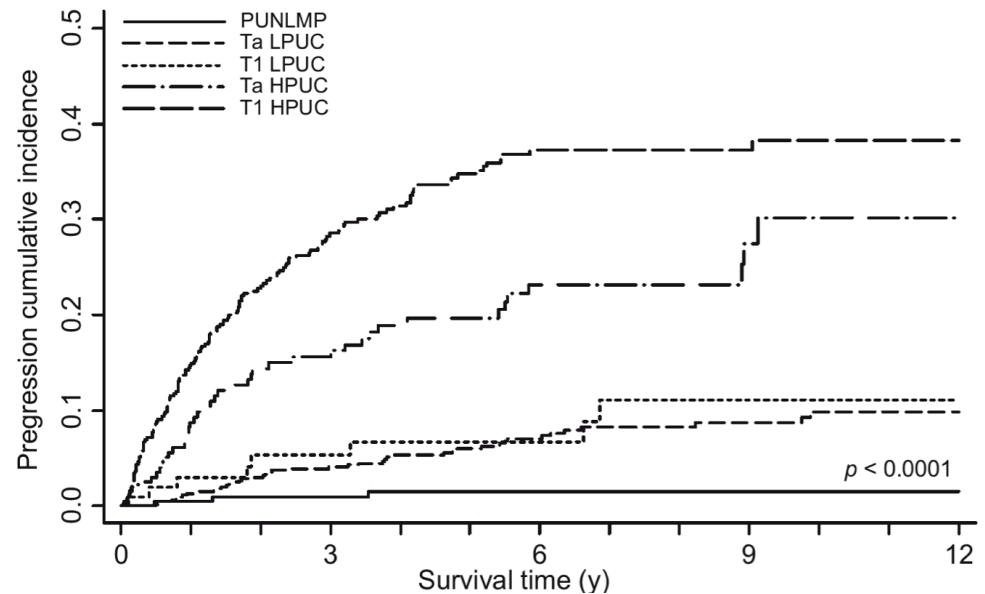
Categorie Prognostiche: *il Grading tra vecchio e nuovo*

Table 1 – Weighting used to calculate recurrence and progression scores

Factor	Recurrence	Progression
Number of tumours		
Single	0	0
2-7	3	3
≥8	6	3
Tumour diameter		
<3 cm	0	0
≥3 cm	3	3
Prior recurrence rate		
Primary tumour	0	0
≤1 recurrence/year	2	2
>1 recurrence/year	4	2
Category		
Ta	0	0
T1	1	4
CIS		
No	0	0
Yes	1	6
Grade		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Total score	0-17	0-23

The 2004 World Health Organization/International Society of Urological Pathology classification system for non-muscle-invasive bladder cancer[☆]

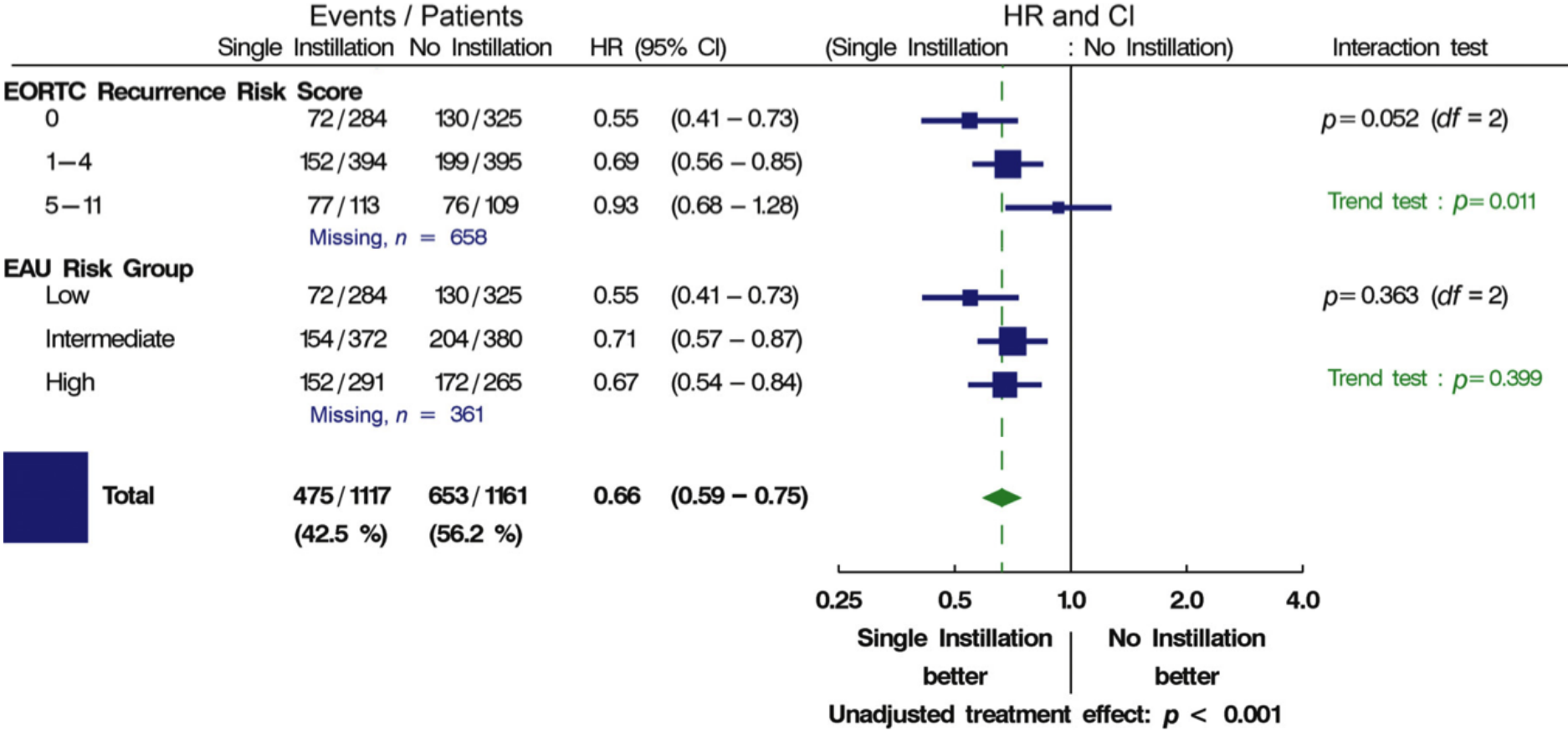
Urological Science 24 (2013) 96-100



Early
(Post-TURBT)
INSTILLATION

Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa–pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation?

Richard J. Sylvester^{a,*}, Willem Oosterlinck^b, Sten Holmang^c, Matthew R. Sydes^d, Alison Birtle^e, Sigurdur Gudjonsson^f, Cosimo De Nunzio^g, Kikuo Okamura^h, Eero Kaasinenⁱ, Eduardo Solsona^j, Bedeir Ali-El-Dein^k, Can Ali Tatar^l, Brant A. Inman^m, James N'Dowⁿ, Jorg R. Oddens^o, Marek Babjuk^p



The use of immediate postoperative instillations of intravesical chemotherapy after TURBT of NMIBC among European countries

Juan Palou-Redorta · Morgan Rouprêt ·
Jack R. Gallagher · Kylee Heap · Catherine Corbett ·
Brent Schwartz

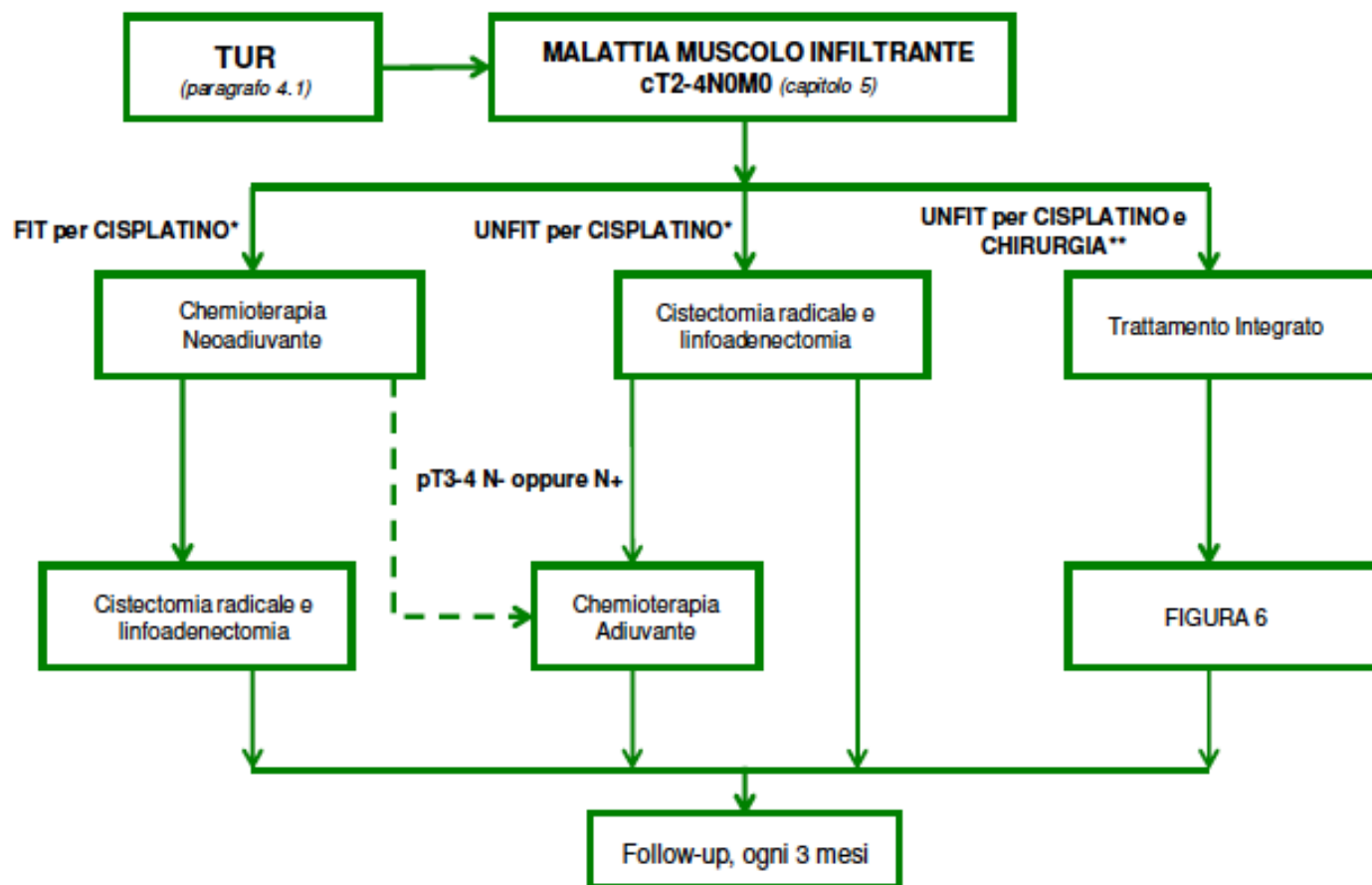
World J Urol (2014) 32:525–530

Variables	Country					
	France (A)	Germany (B)	Italy (C)	Spain (D)	United Kingdom (E)	EU5
Patient attribute						
Percentage of TURBTs for which IPOIC administered	22 %	39 %	38 %	41 %	71 %	43 %

Linee Guida Tumori Urotelio – edizione 2017

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	I pazienti sottoposti a TUR per neoplasie non infiltranti a basso grado, basso rischio di recidiva e di progressione dovrebbero essere sottoposti a singola instillazione endovescicale con chemioterapico entro le prime 24 ore.	Positiva forte

5. Trattamento della Malattia Muscolo Infiltrante (T2-T4)

FIGURA 5. FLUSSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO
MALATTIA MUSCOLO INFILTRANTE

* FIT per cisplatino: ECOG PS 0-1, clearance della creatinina > 60 mg/ml/min, assenza di comorbidità che controindichino un trattamento chemioterapico;

** vedi FIGURA 6.

Epidemiologia

Diagnosi

Terapia

- ✧ pTa-T1
- ✧ cT3-T4 N0M0
- ✧ M+

Fattori di rischio

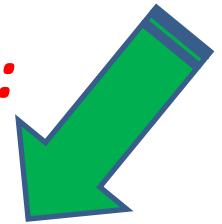
Citologia urinaria

Approccio

- ✧ Instillazione
- ✧ CT neoadiuvante
- ✧ CT 2° linea

Before or ..not Before, this is the Problem ..:

CT Neoadiuvante vs CT Adiuvante



Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nei pazienti con malattia infiltrante (cT2-T4, N0, M0), ECOG PS 0-1, clearance della creatinina > 60 mg/ml/min e assenza di comorbidità che controindichino il trattamento chemio-terapico, dovrebbe essere preso in considerazione in prima intenzione un trattamento polichemioterapico neoadiuvante comprendente cisplatino	Positiva Forte

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Nei pazienti con carcinoma uroteliale della vescica con stadio patologico pT3-4 pN- o qualsiasi pT pN+ (se non precedentemente trattati con chemioterapia neoadiuvante) può essere presa in considerazione una polichemioterapia adiuvante a base di cisplatino	Positiva debole

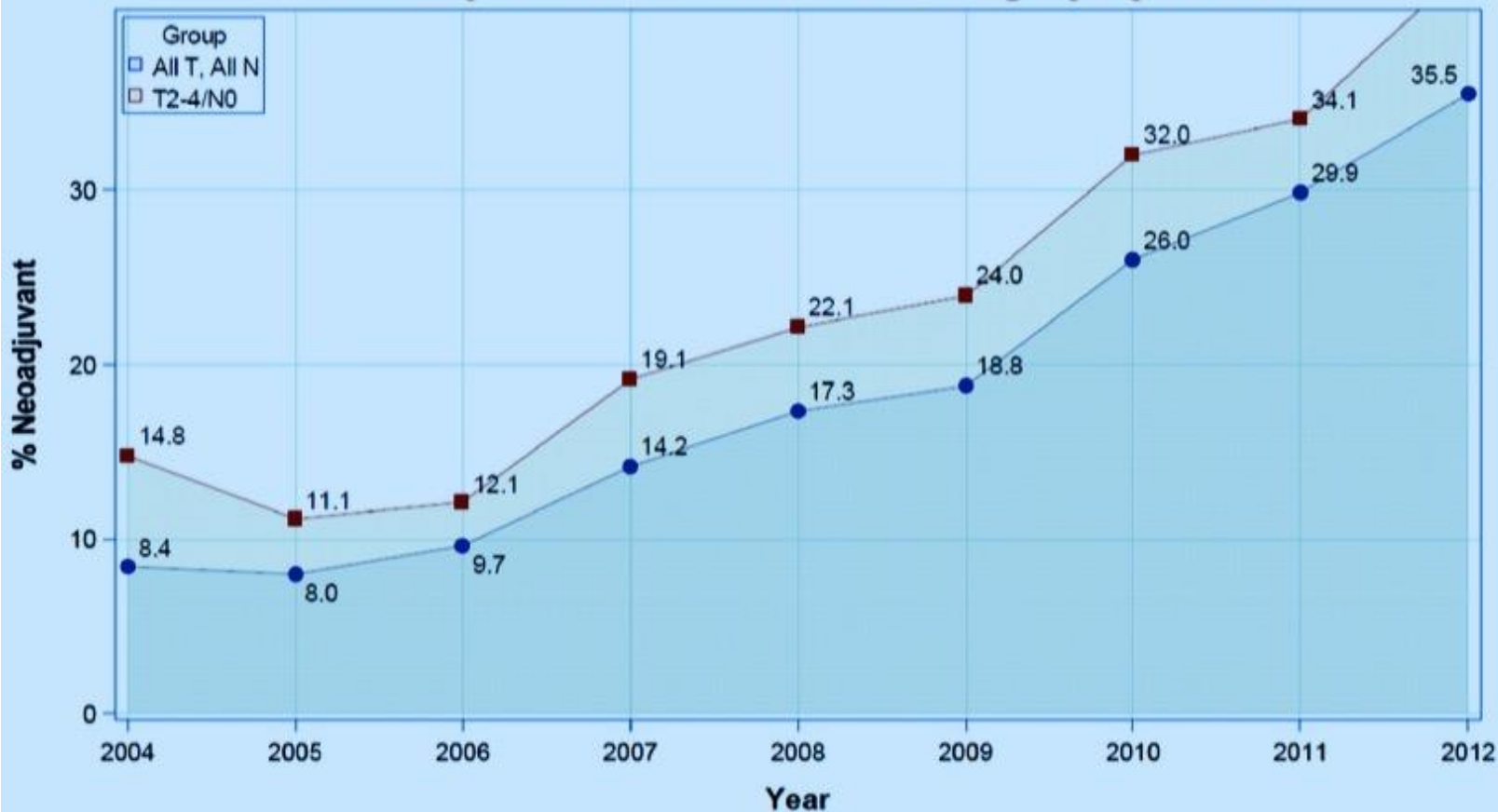
Trends in neoadjuvant chemotherapy (NAC) use for muscle-invasive bladder cancer (MIBC):

An updated report using the National Cancer Database (NCDB)

Paulo Gustavo Bergerot¹, Guru Sonpavde², Rebecca A. Nelson³, Neeraj Agarwal⁴, Caroline Nadai Costa⁵, JoAnn Hsu³, Toni K. Choueiri⁶, Sumanta K. Pal³

¹Federal University of Sao Paulo (UNIFESP), Sao Paulo, Brazil; ²University of Alabama at Birmingham Comprehensive Cancer Center, Birmingham, AL; ³City of Hope, Duarte, CA; ⁴Huntsman Cancer Institute at the University of Utah, Salt Lake City, UT; ⁵A.C. Camargo Cancer Center, São Paulo, Brazil; ⁶Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center, Boston, MA

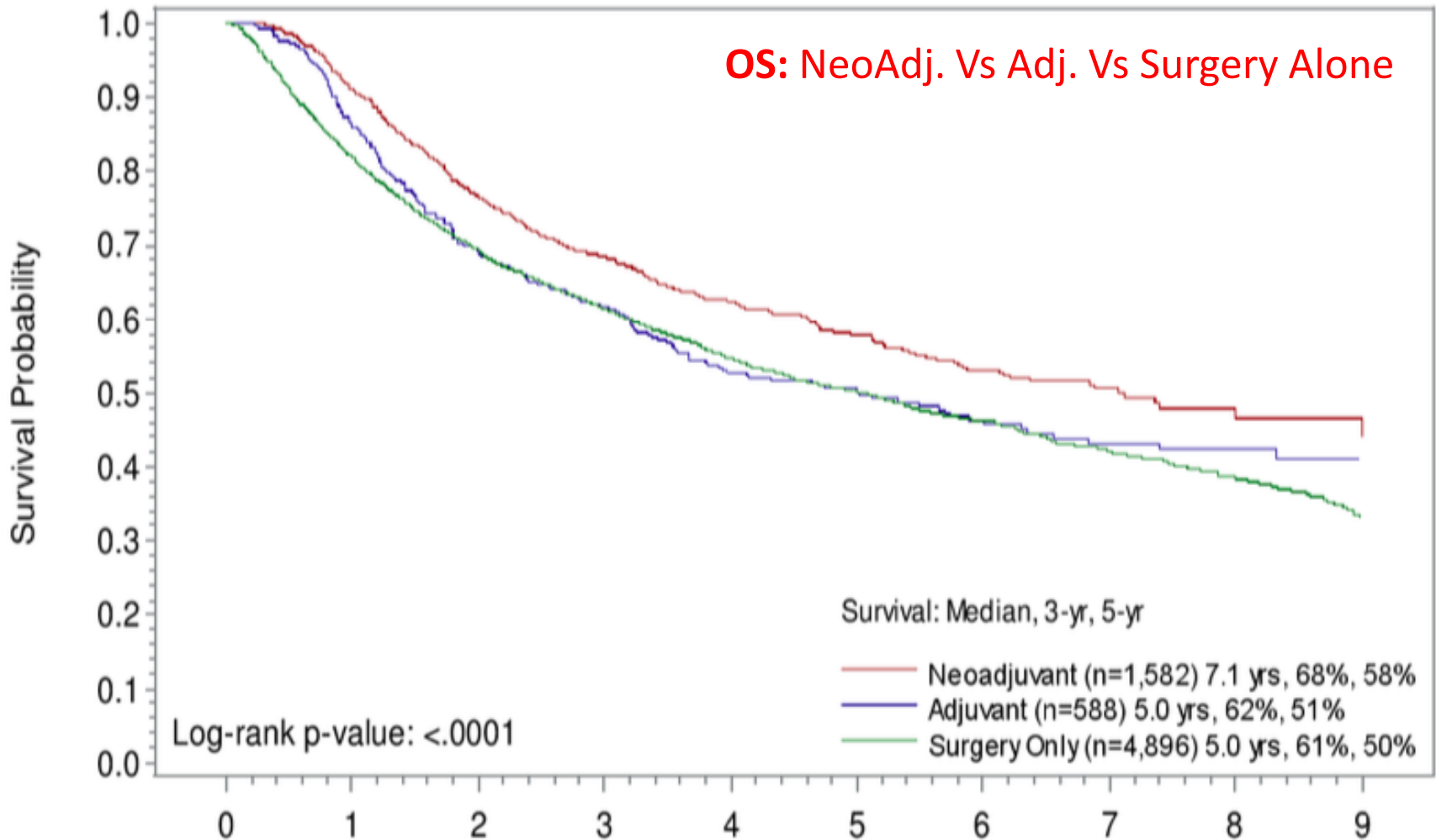
Neoadjuvant Chemo Prior to Surgery by Year



Adjuvant versus neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer (MIBC): analysis of the National Cancer Database (NCDB)

Guru Sonpavde¹, Rebecca A. Nelson², Quoc-Dien Trinh³, Neeraj Agarwal⁴, Jeffrey W. Nix¹, Steven Kardos², Joaquim Bellmunt⁵, Toni K. Choueiri⁵, Sumanta Pal²

¹University of Alabama at Birmingham (UAB), Birmingham, AL; ²City of Hope, Duarte, CA; ³Brigham and Womens Hospital, Boston, MA; ⁴University of Utah, Salt Lake City, UT; ⁵Dana Farber Cancer Institute, Boston, MA



Epidemiologia

Diagnosi

Terapia

- ✧ pTa-T1
- ✧ cT3-T4 N0M0
- ✧ M+

Fattori di rischio

Citologia urinaria

Approccio

- ✧ Instillazione
- ✧ Trimodale
- ✧ CT 2° linea

Is there a Room for considering a Bladder Sparing again ?

SPARE – a randomised feasibility study of selective bladder preservation versus radical cystectomy

Robert A. Huddart^{*†}, Alison Birtle[‡], Lauren Maynard^{*}, Mark Beresford[§], Jane Blazeby[¶], Jenny Donovan[¶], John D. Kelly^{**}, Tony Kirkbank^{††}, Duncan B. McLaren^{‡‡}, Graham Mead^{§§}, Clare Moynihan^{*}, Raj Persad^{¶¶}, Christopher Scrase^{***}, Rebecca Lewis^{*} and Emma Hall^{*} 

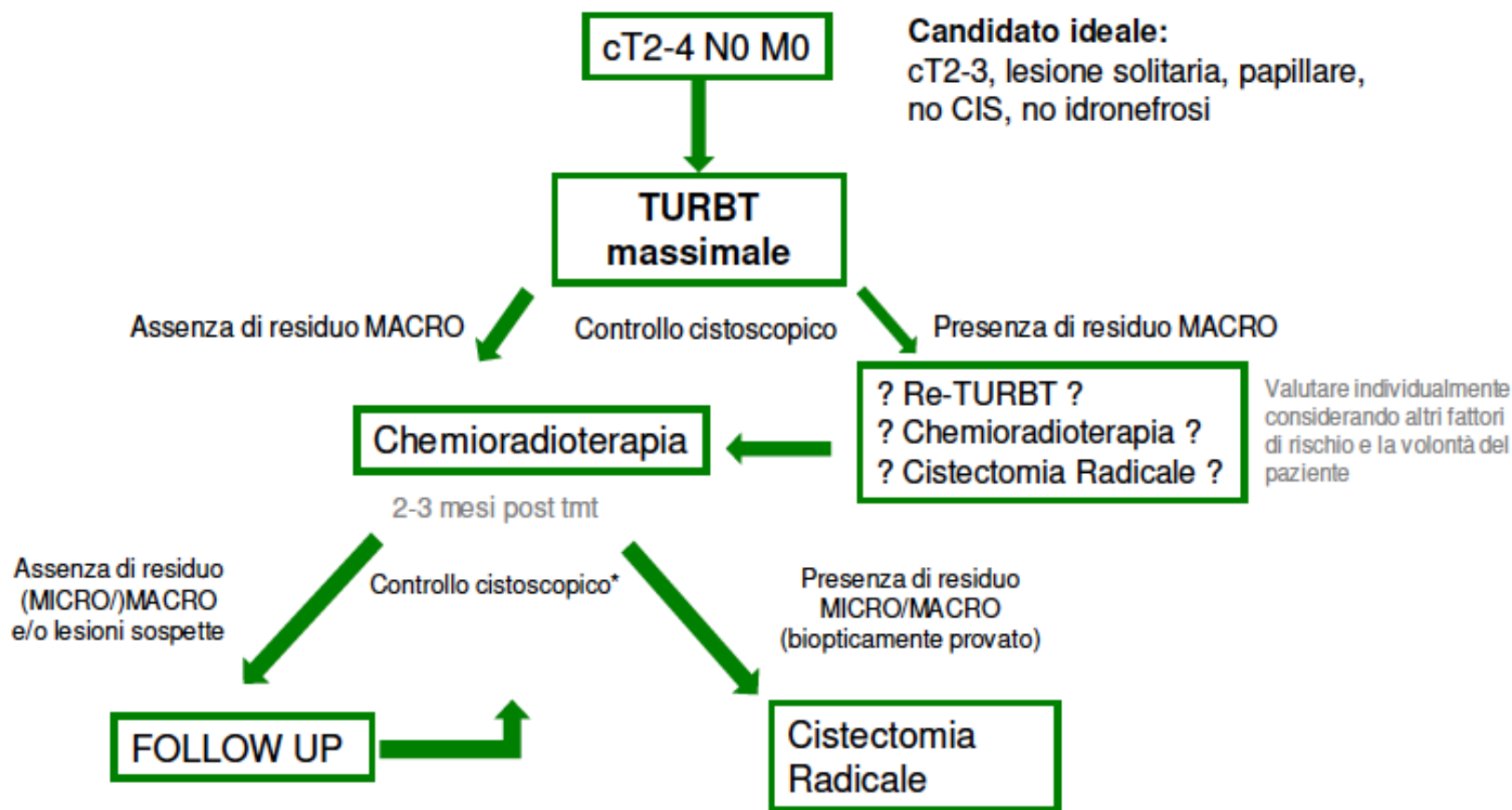
BJU International © 2017 The Authors. | doi:10.1111/bju.13900

Conclusions

Randomising patients with MIBC between RC and SBP based on response to neoadjuvant chemotherapy was not feasible in the UK health system. Strong clinician and patient preferences for treatments impacted willingness to undergo randomisation and acceptance of treatment allocation. Due to the few participants, firm conclusions about disease and toxicity outcomes cannot be drawn.

Is there a Room for considering a Bladder Sparing again ?

FIGURA 7. TRATTAMENTO INTEGRATO: STRATEGIA TERAPEUTICA



*Alcuni Autori raccomandano al termine del trattamento biopsie sistematiche sulla sede iniziale di malattia indipendentemente dalla risposta clinica.

Is there a Room for considering a Bladder Sparing again ?

Propensity Score Analysis of Radical Cystectomy Versus Bladder-Sparing Trimodal Therapy in the Setting of a Multidisciplinary Bladder Cancer Clinic

Girish S. Kulkarni, Thomas Hermanns, Yanliang Wei, Bimal Bhindi, Raj Satkunasivam, Paul Athanasopoulos, Peter J. Bostrom, Cynthia Kuk, Kathy Li, Arnoud J. Templeton, Srikala S. Sridhar, Theodorus H. van der Kwast, Peter Chung, Robert G. Bristow, Michael Milosevic, Pdraig Warde, Neil E. Fleshner, Michael A.S. Jewett, Shaheena Bashir, and Alexandre R. Zlotta

J Clin Oncol 35:2299-2305. © 2017 by American Society of Clinical Oncology

**... Yes,
but different
Pt'
Populations**

.....

Comparison of outcomes between trimodal therapy and radical cystectomy in muscle-invasive bladder cancer: a propensity score matching analysis

Yeon Joo Kim¹, Sang Jun Byun¹, Hanjong Ahn², Choung-Soo Kim², Beom-Sik Hong², Sangjun Yoo², Jae-Lyun Lee³ and Young Seok Kim¹

Oncotarget, 2017, Vol. 8, (No. 40), pp: 68996-69004

EUROPEAN UROLOGY 72 (2017) 483-487

Comparative Effectiveness of Trimodal Therapy Versus Radical Cystectomy for Localized Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder

Thomas Seisen^a, Maxine Sun^a, Stuart R. Lipsitz^a, Firas Abdollah^b, Jeffrey J. Leow^a, Mani Menon^b, Mark A. Preston^a, Lauren C. Harshman^c, Adam S. Kibel^a, Paul L. Nguyen^d, Joaquim Bellmunt^c, Toni K. Choueiri^c, Quoc-Dien Trinh^{a,}*

Is there a Room for considering a Bladder Sparing again ?

“These data demonstrate long-term outcomes for TMT similar to RC, and continue to support and establish the role for bladder-preserving TMT as an appropriate alternative to RC for well-selected patients with MIBC who are motivated to preserve their native bladder. Engaging patients in shared decision-making through multidisciplinary clinics is key to more widespread utilization of this treatment strategy, and it would be reasonable to offer it routinely, as an alternative to RC, to appropriate candidates”

Nicholas J. Giacalone, Eur Urol 2017

**... Yes,
but different
Pt'
Populations
.....**

Linee Guida  Tumori Urotelio – edizione 2017

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	<p>Nei pazienti con neoplasia singola cT2-T4, N0, M0, <u>assenza di idronefrosi, assenza di CIS concomitante</u>, un trattamento trimodale (TUR completa della neoplasia e radio-chemioterapia concomitante) può essere preso in considerazione</p>	Positiva debole

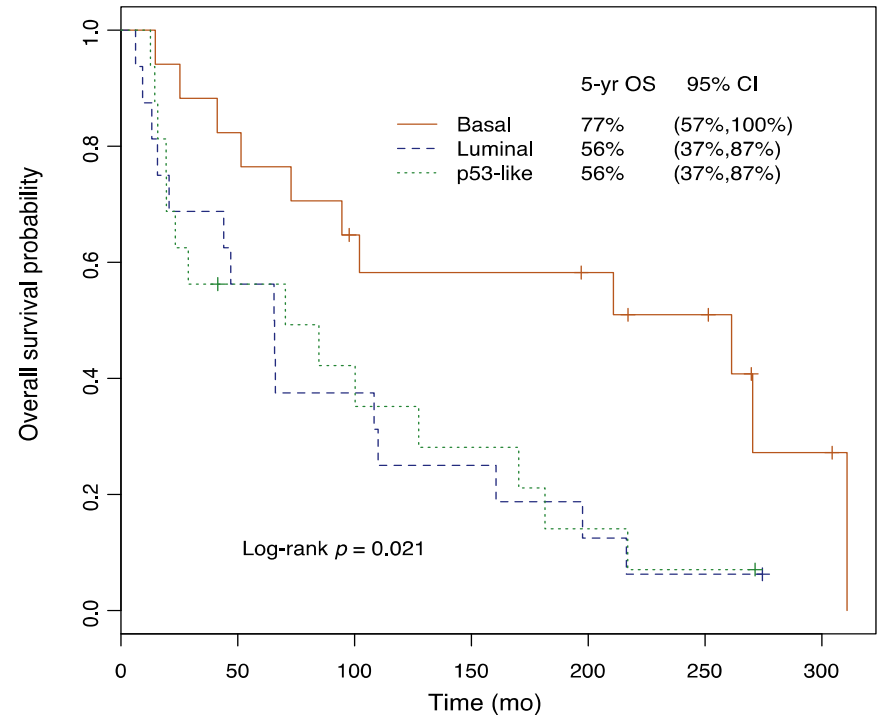
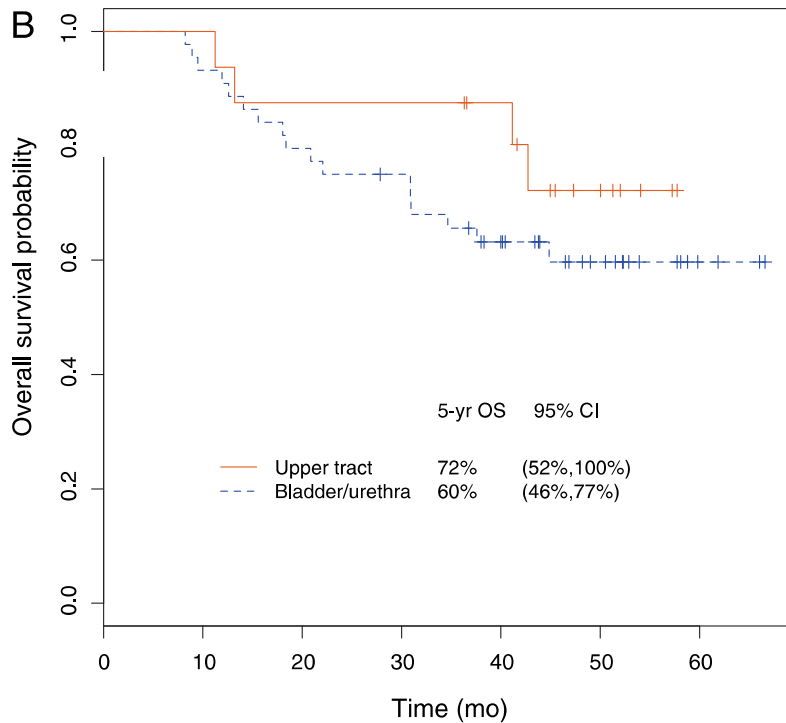
1° Line advanced Disease: CDDP >> CBDCA ...

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Nei pazienti con carcinoma uroteliale in stadio localmente avanzato o metastatico, fit per cisplatino, gli schemi di combinazione a base di cisplatino (MVAC, CG, HD-MVAC) dovrebbero essere presi in considerazione in prima intenzione.	Positiva Forte

Likelihood of achieving an objective response:
cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy

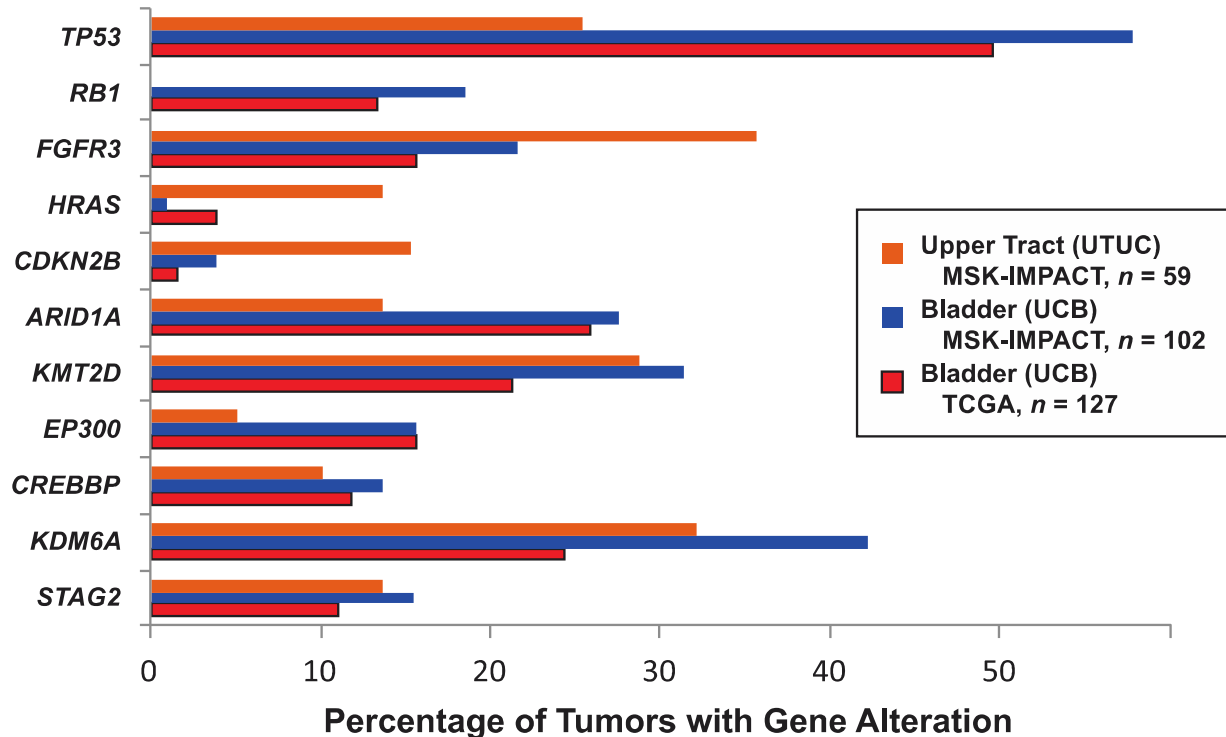
Source	RR (95% CI)	P value
Petrioli et al. [15]	1.75 (1.05–2.93)	
Bellmunt et al. [13]	1.33 (0.70–2.54)	
Drecier et al. [2]	1.26 (0.68– 2.36)	
Dogliotti et al. [14]	1.17 (0.82–1.66)	
Overall (Mantel–Haenszel)	1.34 (1.04–1.71)	0.02

Tumori dell'Alta Via Escretrice



UC subtypes differ dramatically in their natural history and for sensitivity to Classical Chemotherapy...

Tumori Alta Via Escretrice



...routine Genomic Profiling may accelerate the development of eventual novel personalized Treatment Approaches for different UC...

Epidemiologia

Diagnosi

Terapia

- ✧ pTa-T1
- ✧ cT3-T4 NOM0
- ✧ M+

Fattori di rischio

Citologia urinaria

Approccio

- ✧ Instillazione
- ✧ Trimodale
- ✧ CT 2° linea

LG AIOM Urotelio 2016: Prospettive Future...

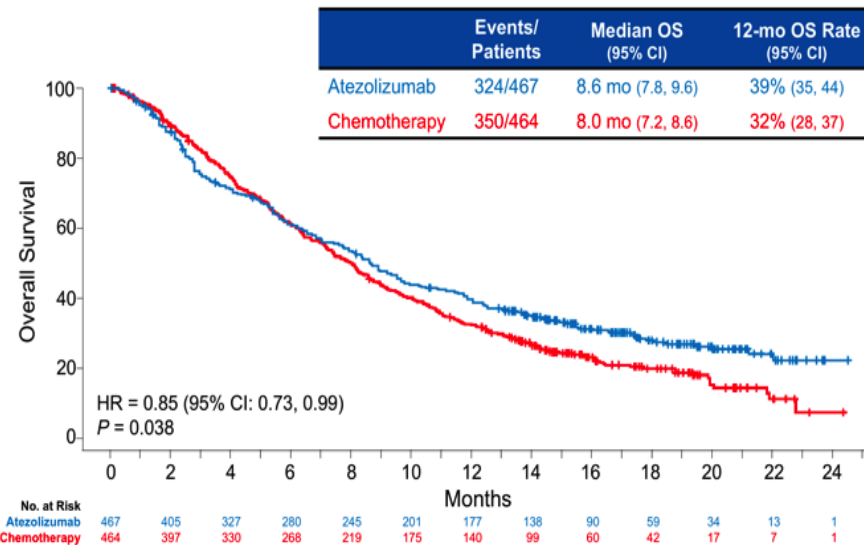
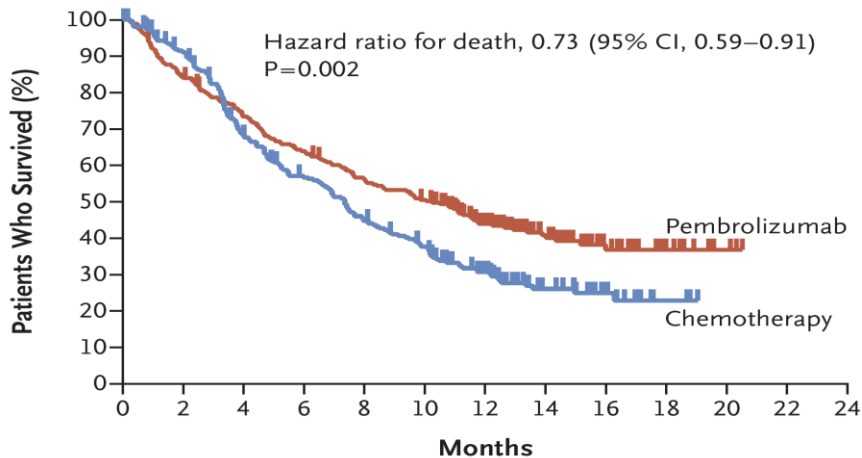
Selected ongoing clinical trials evaluating immunotherapeutics in advanced urothelial carcinoma.

Class of drugs	Agents	Target	Trial phase	Setting	References
Checkpoint inhibitors	Atezolizumab	PD-L1	Phase III	Second-line advanced metastatic	NCT02302807
	Pembrolizumab	PD-1	Phase III	Second-line advanced metastatic	NCT02256436
	Ipilimumab	CTLA-4	Phase II	First-line advanced metastatic	NCT01524991
	Nivolumab +/- ipilimumab	PD-1 +/- CTLA4	Phase I/II	Second-line advanced metastatic	NCT01928394
	Nivolumab	PD-1	Phase II	Second-line advanced metastatic	NCT02387996
Vaccines	NY-ESO-1 +/- sirolimus	NY-ESO-1	Phase I	Second-line advanced metastatic	NCT01522820
	MAGE-A3	MAGE-A3	Phase II	Adjuvant	NCT01435356
	Ad/HER2	HER2/neu	Phase I	Adjuvant and second-line advanced metastatic	NCT01730118
	ALT-801	T cells	Phase I/II	First-line and second-line advanced metastatic	NCT01326871

Selected ongoing clinical trials evaluating molecular targeted therapies in advanced urothelial carcinoma.

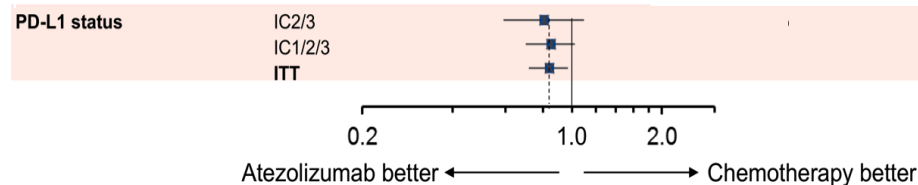
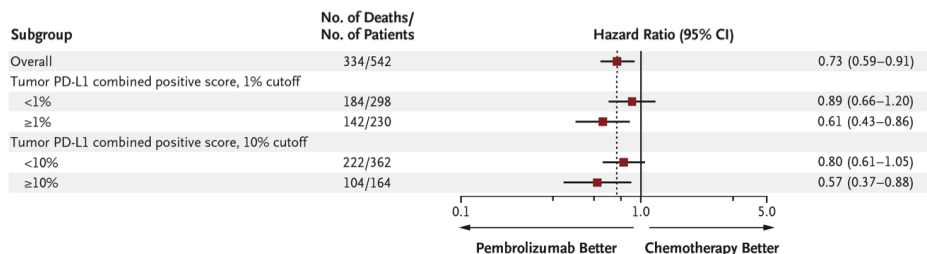
Class of drugs	Agent	Target	Trial phase	Setting	References
Tyrosine kinase inhibitors	JNJ-42756493	Pan-FGFR	Phase I	Second-line advanced metastatic	NCT02365597
	BGJ398	Pan-FGFR	Phase I	Second-line advanced metastatic	NCT01004224
	Buparlisib	Pan-PI3K	Phase II	Second-line advanced metastatic	NCT01551030
	Alisertib	Aurora A Kinase	Phase II	Second-line advanced metastatic	NCT02109328
Monoclonal antibody	Bevacizumab	VEGF	Phase III	Second-line advanced metastatic	NCT00942331
Antisense oligonucleotide	Apatorsen	HSP27	Phase II	Second-line advanced metastatic	NCT01780545
Histone deacetylase inhibitor	Mocetinostat	HDAC	Phase II	Second-line advanced metastatic	NCT02236195
Cyclin-dependant kinase inhibitor	Palbociclib	CDKN2A	Phase II	Second-line advanced metastatic	NCT02334527
Antiangiogenic agent	Ramucirumab	VEGF-2	Phase III	Second-line advanced metastatic	NCT02426125

...large OS improvements awaited from systemic treatments in U(B)C...



▪ Median follow-up duration in ITT population: 17.3 mo (range, 0 to 24.5 mo)

Powles T, et al. EAS 2017, IMvigor211.



Linee Guida **Aiom** Tumori Urotelio – **edizione 2017**

Box: Dati dei nuovi farmaci per il trattamento dei carcinomi uroteliali localmente avanzati o metastatici.

Il risultato sostanziale che emerge dagli studi Keynote-045 e IMvigor 211 è che l'espressione di PD-L1 non sia predittiva di risposta e beneficio clinico con gli immune checkpoint inibitori, potrebbe essere invece un fattore prognostico (negativo) da validare in successivi studi.

BOX. Dati dei nuovi farmaci per il trattamento dei carcinomi uroteliali localmente avanzati o metastatici.

Dopo vari decenni caratterizzati da una molteplicità di studi clinici negativi e dall'assenza di efficaci alternative terapeutiche alla chemioterapia, l'utilizzo di inibitori di checkpoint immunitario aventi come bersaglio *Programmed Death-1* o *Programmed Death-Ligand 1* (PD-1/PD-L1) ha portato a un rinnovato interesse per prospettive di cambiamento radicale nei parametri di risposta e sopravvivenza nei tumori uroteliali [38, 39].

Due **studi randomizzati di fase III** sono disponibili in setting di II linea, con risultati apparentemente divergenti. Pembrolizumab, confrontato con chemioterapia standard, valutato nello studio Keynote-045, ha dimostrato un significativo vantaggio in termini di OS e ORR su pazienti non selezionati per espressione di PD-L1 [40]. Atezolizumab, è stato confrontato con chemioterapia di II linea nello studio IMvigor 211 con un disegno sovrapponibile a quello del precedente studio [41]. I risultati hanno mostrato in questo caso una differenza non significativa in OS rispetto alla chemioterapia. Tale differenza è tuttavia principalmente imputabile alla buona performance del braccio di chemioterapia di questo studio, essendo i dati dell'immunoterapia sostanzialmente simili a quelli ottenuti con pembrolizumab e con lo stesso atezolizumab nello studio di Fase 2 (IMvigor 210).

Il risultato sostanziale che emerge dagli studi Keynote-045 e IMvigor 211 è che l'espressione di PD-L1 non sia predittiva di risposta e beneficio clinico con gli immune checkpoint inibitori, potrebbe essere invece un fattore prognostico (negativo) da validare in successivi studi.

Evidenze disponibili da **studi non randomizzati**: Atezolizumab ha inizialmente dimostrato in uno studio di fase I su 87 pazienti pre-trattati con chemioterapia, un'attività del 50% in casi con significativa espressione di PD-L1. Tali dati sono state poi confermati da un ampio studio multicentrico di fase II (IMvigor 210), indirizzato a 2 tipologie di pazienti: casi con malattia metastatica giudicati non eleggibili a cisplatino e non pretrattati (coorte 1) e casi con malattia metastatica chemioresistente (Coorte 2). Nell'ambito della coorte 2 (n=310 pazienti), il *response-rate* è stato del 26% nei casi intensamente positivi per PD-L1, con sopravvivenza mediana di 11.4 mesi, ben al di sopra di quanto ottenibile con una chemioterapia convenzionale. Questi risultati, unitamente all'attività promettente sull'intera casistica trattata, indipendentemente dall'espressione di PD-L1 (15% di *response-rate*), hanno portato l'FDA a registrare Atezolizumab per il trattamento dei carcinomi

BOX. Dati dei nuovi farmaci per il trattamento dei carcinomi uroteliali localmente avanzati o metastatici.

uroteliali dopo fallimento di una chemioterapia a base di platino. Nella Coorte 1 (n=119), si è osservata una OS mediana di 14,8 mesi, senza significative differenze per sottogruppi [42], i risultati del medesimo studio hanno portato l'FDA a registrare atezolizumab anche per i pazienti con carcinoma uroteliale metastatico non eleggibili a trattamento chemioterapico comprendente cisplatino.

Altri risultati recentemente disponibili e simili a quelli sopra citati relativi a Nivolumab (anticorpo monoclonale anti-PD-1), prima in una popolazione di 78 pazienti chemiotrattati [43] e quindi ai recenti risultati dello studio di fase II CheckMate 275, hanno portato alla registrazione anche di nivolumab da parte dell'FDA e, più recentemente, da parte dell'EMA, come trattamento di salvataggio in pazienti precedentemente trattati con chemioterapia a base di cisplatino.

Altri risultati recenti sono disponibili per Durvalumab (anticorpo anti-PD-L1, n=61) [44] e Avelumab (anticorpo anti-PD-L1, n=44) [45], sempre nell'ambito di coorti di espansione di studi di fase I. Anche questi due farmaci sono ora approvati da FDA per il trattamento di salvataggio dopo fallimento di chemioterapia a base di platino. Riassumendo, le evidenze disponibili supportano l'ipotesi che l'immunoterapia possa modificare in modo sostanziale la modalità di trattamento delle neoplasie uroteliali [46].

Il ruolo del PD-L1 come biomarcatore per la selezione dei pazienti è tuttavia ancora indecifrabile. E' comunque possibile che, ad esempio nelle realtà Europea, una selezione di pazienti sia necessaria, vista la registrazione di un numero considerevole di nuovi agenti e limiti ragionevoli di budget programmabili dai singoli Paesi.

Studi di combinazione: risultati iniziali sono disponibili per le combinazioni di nivolumab e ipilimumab, pembrolizumab ed epacadostat, cabozantinib e nivolumab o cabozantinib/nivolumab/ipilimumab. Tali evidenze, seppur promettenti in termini di ORR e OS, sono tuttavia ancora troppo preliminari.

Particolarmente promettenti sembrano essere anche i risultati di farmaci con meccanismo di azione Target come ad esempio i pan-inibitori del *Fibroblast Growth Factor Receptor* (FGFR), in particolare epacadostat, BGJ398 e rogaratinib (BAY-116877), in pazienti con documentate alterazioni molecolari del gene o alterata espressione a livello di mRNA [47].



CONCLUSIONS

verso le Linee guida AIOM TUMORI dell'UROTELIO edizione 2018

Coordinatore: S. Bracarda; Segretario Scientifico: M. Rizzo

Linee Guida AIOM Tumori Urotelio - edizione 2016

Precision Medicine Program in Urothelial Cancer

Current investigation				Future investigation		
FGFR aberrations FGFR1 ampl FGFR3 mut FGFR fusions	PI3K aberration PI3K mut TSC1 mut PTEN del	RAS/RAF	HER2 amp/ mut	PD1/PDL1 Dysregulation	CDK4/6 activation (cycline D1 amp; p16 loss)	Epi-genetic aberrations
FGFR inhibitors	PI3K/mTOR inhibitors	MEK inhibitors	HER2 inhibitors	PD1/PDL1 inhibitors	Palbociclib	EZH2 inhibitors/ BET inhibitors

Re-biopsy (metastase)
Or surgical specimens
(neoadjuvant setting)

M. Rouanne et al. Critical Reviews in Oncology/Hematology 98(2016)106-115

- ✓ Adding new Members
- ✓ New Biologic Data
- ✓ New Drugs and Treatment Updates
- ✓ New Informative Boxes (*Do You like ?*)
- ✓ New Overall Approaches ?

